

Aus dem Senckenbergischen Pathologischen Institut
der Universität Frankfurt am Main
Direktor: Prof. Dr. med. W. Rotter

**Experimentelle metrische Untersuchungen an Rattennieren
in der postischämischen Erholungsphase**

INAUGURAL - DISSERTATION

zur

Erlangung des Doktorgrades

der gesamten Medizin

der hohen Medizinischen Fakultät

der Johann Wolfgang Goethe-Universität

zu Frankfurt am Main

vorgelegt von

Annemarie Gerson

aus Berlin

Frankfurt a. M. 1963

1964

Druck:
ERNST-REUTER-GESELLSCHAFT
der Förderer und Freunde der Freien Universität Berlin e. V.
DISSERTATIONS-DRUCKSTELLE
1 Berlin 33, Garystr. 45

Aus dem Senckenbergischen Pathologischen Institut
der Universität Frankfurt am Main
Direktor: Prof. Dr. med. W. Rotter

**Experimentelle metrische Untersuchungen an Rattennieren
in der postischämischen Erholungsphase**

INAUGURAL - DISSERTATION

zur

Erlangung des Doktorgrades
der gesamten Medizin

der hohen Medizinischen Fakultät
der Johann Wolfgang Goethe-Universität
zu Frankfurt am Main

vorgelegt von
Annemarie Gerson
aus Berlin

Frankfurt a. M. 1963



Dekan : Prof. Dr. med. J. Frey
Referent : Prof. Dr. med. H. Zimmermann
Korreferent: Prof. Dr. med. J. Frey
Mündliche Prüfung: 25. Februar 1964

Inhaltsübersicht

=====

Einleitung

Eigene Untersuchungen

a) Material und Methodik

b) Ergebnisse okularmikrometrischer Messungen an Hauptstücken von Rattennieren nach temporärer Ischämie

Deutung der Befunde

Zusammenfassung

Schrifttum

Lebenslauf

Einleitung

=====

Durch den Arbeitskreis um W. ROTTER ist in früheren Untersuchungen festgestellt worden, daß nach temporärer Ischämie der Niere in der Erholungsphase eine Schwellung der Hauptstückepithelien, eine Erweiterung der proximalen Tubuluslichtungen und ein Verlust histochemisch nachweisbarer Stoffwechselprodukte der Hauptstückepithelien auftritt (ROTTER; ZIMMERMANN; WATZ; ROTTER, LAPP u. ZIMMERMANN). Die Schwellung der Hauptstückepithelien war 24 Stunden nach einer kurzfristigen temporären Ischämie von 10 - 20 Minuten Dauer am stärksten, während nach einer länger-dauernden Ischämie von 40 - 90 Minuten die Schwellung kaum feststellbar war. Nach den längeren Ischämiezeiten war dagegen die Erweiterung der Tubuluslichtungen stärker, ein Phänomen, das im Schrifttum als "Nephrohydropse" gekennzeichnet wird.

Auch quantitative biochemische Veränderungen, wie der Gehalt an ATP, ADP, AMP, anorg. P, Glykogen, Glucose und Milchsäure wurden von THORN, JACOBS, LAPP und WICHERT beobachtet; die Stoffwechselveränderungen bilden sich rasch zurück. Nach 20 Tagen Manifestationszeit waren im allgemeinen die Normalwerte, abgesehen vom anorganischen P, wieder erreicht.

Da die morphologischen Veränderungen später ausheilen als die biochemischen und bei dieser Versuchsanordnung noch Fragen über Kernvergrößerung, Weite der Tubuluslichtung und Epithelschwellung offen blieben, histologisch auch nur vage Vermutungen über Größenschwankungen möglich sind, haben wir mit Hilfe des Leitz'schen Okularmikrometers 24 800 Einzelmessungen an Hauptstücken der Rattenniere durchgeführt und uns die Aufgabe gestellt, die genaue okularmikrometrische Beurteilung

- 1) der Kernvolumina,
- 2) der zugehörigen Epithelhöhen,
- 3) der zugehörigen Lichtungsweiten der Hauptstücke

am Tubulusapparat nach abgestufter temporärer Ischämie bei verschieden langer Manifestationszeit vorzunehmen. Mit Hilfe der Experimente soll versucht werden, weitere Aussagen über die postischämische Erholungsphase zu machen und damit zur Morphologie des akuten Nierenversagens einen weiteren Beitrag zu liefern.

Eigene Untersuchungen

a) Material und Methodik

Bei 37 ausgewachsenen weiblichen Albinoratten im Gewicht von 180 bis 250 g wurde mittels Lumbalschnitt die linke Niere freigelegt und nach Dekapsulation am Hilus temporär 10, 20, 40, 60 bzw. 90 Minuten lang abgeklemmt. Nach Öffnen der Klemme und Wundverschluß ließen wir die Tiere 7, 14 oder 28 Tage überleben. Die in der Zahlentabelle und in Abb. 4 wiedergegebenen Werte von Versuchen mit Manifestationszeiten von 1 bzw. 4 Tagen wurden von ZIMMERMANN und WATZ in früheren Versuchsserien erhoben. Die Tötung der Tiere erfolgte durch Nackenschlag und Entbluten. Die linke Niere wurde sofort entnommen, in Formalin fixiert, in Paraffin eingebettet und gefrier-geschnitten. Die Färbung der Schnitte erfolgte mit Hämatoxylin-Eosin.

Mit Hilfe des Leitz'schen Okularmikrometers wurden jeweils 200 Hauptstückquerschnitte der Nierenrinde vermessen, und zwar

- a) die Epithelhöhe,
- b) die Lichtungsweite,
- c) das Kernvolumen, durch Messung der Kerndurchmesser in 2 Dimensionen und Errechnung nach der Formel
$$V = \frac{4}{3} \pi \cdot r^3;$$
wobei r der halbe Kerndurchmesser ist, gewonnen aus dem arithmetischen Mittel der Halbwerte beider gemessener Durchmesser.

Insgesamt wurden 24 800 Einzelmessungen vorgenommen. 7 Tiere dienten als Kontrollen. Die einzelnen Tiergruppen sind aus der Zahlentabelle ersichtlich.

b) Ergebnisse okularmikrometrischer Messungen an Hauptstücken von Rattennieren nach temporärer Ischämie.

Jeweils 200 Hauptstückquerschnitte wurden gemessen, die erhaltenen Werte für Lichtungsweite, Epithelhöhe und Kernvolumina übertrugen wir in eine Zahlentabelle und in ein Koordinatensystem, um mit Hilfe des letzteren zunächst die Häufigkeitsmaxima zu ermitteln. Auf der Abszisse trugen wir die Lichtungsweite, die Epithelhöhe bzw. die Kernvolumina, auf der Ordinate die Häufigkeit ein; dabei erhielten wir Kurven, die annäherungsweise Gauß'schen Verteilungskurven gleichen. Sie sind beispielhaft in den Abbildungen 1 - 3 wiedergegeben.

Bei der Aufstellung der Zahlentabelle und Kurven wäre wesentlich zu wissen, bis zu wieviel % oberhalb und unterhalb des Normalwertes die Streuungs- bzw. Fehlerbreite unserer Meßversuche nach statistischen Regeln zu rechnen ist und von welcher Prozentzahl ab unsere Ergebnisse der Epithelhöhenveränderungen sicher signifikanten Wert haben.

Leider mußten wir jedoch im Fortgang unserer Arbeit, die auf der Bestimmung und dem Vergleich von Häufigkeitsmaxima beruht, auf eine exakte Signifikanzberechnung verzichten, da eine solche nur unter Verwendung von Mittelwerten (aus den je 200 gemessenen Kernen und Epithelhöhen pro Versuchstier), nicht aber von Häufigkeitsmaxima, durchführbar ist. Da die Mittelwerte mit den Häufigkeitsmaxima nicht identisch sind, ließe sich eine Bestimmung der Signifikanzgrenze aus den Mittelwerten auch nicht ohne weiteres auf die Häufigkeitsmaxima übertragen. Für eine solche statistische Signifikanzberechnung wäre eine größere Zahl von Versuchstieren erforderlich.

Die unvermeidlichen, rein optisch bedingten Ungenauigkeiten beim Ablesen von der Skala des Okularmikrometers

versuchten wir dadurch auszugleichen, daß wir je 3 Skalenteile bei der Auswertung der Meßergebnisse zusammenfaßten, da bekannt ist, daß die optische Fehlerbreite das Ausmaß von 3 Skalenteilen im Okularmikrometer nicht übersteigt. Auf Grund der hinlänglichen Genauigkeit und Sorgfalt beim Messen und Auswerten dürfen wir daher annehmen, daß die Abweichungen der Epithelhöhe von der Norm, die $\pm 20\%$ überschreiten, doch als sicher signifikante Veränderungen gewertet werden können.

Aus den graphischen Darstellungen 1 - 3 geht hervor, daß nach 7 Tagen Manifestationszeit unabhängig von der Ischämiedauer sich die Verteilungskurven der Epithelhöhen im wesentlichen um die Normalkurve gruppieren (Abb. 2), die Kernvolumina eine deutliche Rechtsverschiebung, d.h. eine signifikante Volumenzunahme zeigen (Abb. 3), während die Lichtungsweiten nach kurzdauernder Ischämie sich um die Normalwerte bewegen, nach längeren Ischämiezeiten eine Rechtsverschiebung der Verteilungskurven aufweisen (Abb. 1).

Um die Befunde der graphischen Darstellung zu verdeutlichen und die Abweichung der Epithelhöhe und der Kernvolumina von der Norm übersichtlicher zu gestalten, haben wir von jeder Gruppe die Gruppenmittelwerte (Tab. 1) bestimmt und in ein Koordinatensystem gebracht (Abb. 4 - 7); wobei auf der Abszisse einmal die verschiedenen langen Manifestationszeiten, auf der Ordinate die Epithelhöhe in μ bzw. die Kernvolumina in μ^3 für verschieden lange Ischämiezeiten (Abb. 4 u. 6), andererseits auf der Abszisse die verschieden langen Ischämiezeiten und auf der Ordinate die Epithelhöhe bzw. Kernvolumina für verschieden lange Manifestationszeiten eingetragen sind (Abb. 5 u. 7). Es muß hier betont werden, daß die Veränderungen an den Hauptstückquerschnitten nicht überall gleich stark waren, oft nur herdförmig auftraten. Die von uns angegebenen Zahlenwerte sind Mittelwerte von kaum, mittelstark und stark veränderten Hauptstücken. Sinnvoller wäre sicher eine

getrennte Auswertung der verschiedenen Schweregrade gewesen, doch ist nach Abschluß der metrischen Auswertung dieser Gedanke nur in weiteren Versuchsserien zu verwirklichen.

Die Tab. 1, in die wir die bei unseren Versuchsgruppen ermittelten Mittelwerte für lichte Weite, Epithelhöhe und Kernvolumina eingetragen haben, läßt folgendes erkennen:

a) Die Lichtung der Hauptstücke ist am 1. und 4. Manifestationstag erheblich erweitert. Dieser mit einer Abflachung der Epithelien (s.u.) einhergehende Befund wird im Schrifttum allgemein als "Nephrohydropse" bezeichnet. Am 4. Manifestationstag nach 40 Minuten temporärer Ischämie hat beispielsweise die Hauptstücklichtung um 181 % an Durchmesser zugenommen (ZIMMERMANN, WATZ). Nach 14 - 28 Tagen Manifestationszeit entspricht die Lichtungsweite z. T. wieder der Norm, einige Werte sind allerdings immer noch erhöht.

b) Bei der Messung der Epithelhöhe müssen 2 Werte Beachtung finden: 1) die tatsächlich gemessene Epithelhöhe, 2) die entsprechend der Lichtungsweite mit Hilfe der Formel

$$2 d = \sqrt{4 d_0 \cdot (d_0 + x_0) + x^2} - x$$

errechnete. Hiermit können wir feststellen, um wieviel die doppelte Epithelhöhe 2 d bei Zunahme des Innendurchmessers x (im Vergleich zum Innendurchmesser der Kontrollen x_0 und der Epithelhöhe der Kontrollen d_0) hätte kleiner werden müssen, vorausgesetzt, daß der Flächeninhalt - als Kreisring gedacht - konstant bleibt. Die Schwellung der Epithelien läßt sich nur erkennen, wenn man die Epithelhöhe gleich weiter Tubuli miteinander vergleicht, da die Epithelhöhe bei Flächen- bzw. Volumenkonstanz mit zunehmender Lichtungsweite zwangsläufig abnimmt. Da die Tubuli in der postischämischen Erholungsphase in der Regel erweitert sind, haben wir in der Tab. 1 neben die am Ver-

Versuchstier gemessene Epithelhöhe den rechnerisch auf die gleiche lichte Weite korrigierten Normwert gesetzt. Die Differenz zwischen beiden Werten beschreibt das Ausmaß der Zellschwellung oder Atrophie.

Aus der Tab. 1 und den Abb. 4 und 5 geht hervor, daß die g e m e s s e n e n Werte der Epithelhöhe nach 1 - 4 Tagen Manifestationszeit im Anschluß an eine kurze Ischämiedauer entweder im Normbereich bleiben oder nur ganz leicht zunehmen, dagegen nach längerer oder langer Ischämiedauer signifikant abnehmen. Nach 7 - 28 Tagen überschreiten die Werte der Epithelhöhen nach kurzen Ischämiezeiten (10 - 40 Minuten) die Normwerte, es "scheint" zu einer Epithelschwellung zu kommen; nach langen Ischämiezeiten bleiben die Meßwerte etwa im Normbereich ($11,7 \mu \pm 20 \%$). E r r e c h n e t man mit Hilfe der oben genannten Formel, wie die Epithelhöhe bei der gemessenen Lichtungsweite der Hauptstücke hätte sein müssen, so stellt sich heraus, daß es zweimal zu einer Epithelschwellung kommt: zuerst eine initiale nach 1 Tag Manifestationszeit, diese klingt am 4. Tag völlig ab; dann kommt es vom 7. Tage an wieder zu einer Schwellung; wobei die Epithelien der nur kurzfristig geschädigten Tiere deutlich stärker reagieren, die Schwellung also stärker ist als bei den langfristig geschädigten. Wie aus der Gegenüberstellung der in Tab. 1 aufgeführten Epithelwerte ersichtlich, kommt es zu keiner Zeit während der Versuchsdauer zu einer echten Atrophie.

c) Die Kerne (Tab. 1, Abb. 6 u. 7) zeigen nach 7 Tagen Manifestationszeit unabhängig von der temporären Ischämie eine erhebliche Volumenvermehrung, die auch nach 14 und 28 Tagen fast unverändert bestehen bleibt. Das Maximum der Kernschwellung beträgt 169 % im Vergleich zum Normalwert und wurde nach 20 Min. temporärer Ischämie nach 7 Tagen Manifestationszeit gemessen. Die Kernmessungen nach kurzen Manifestationszeiten (Stunden bis zu 10 Tagen) wurden von H. IAPP und G. MÜLLER am hiesigen Institut

vorgenommen. Die Ergebnisse, die im Rahmen einer anderen Arbeit publiziert werden, zeigen, daß die Kerne nach 20 Min. temporärer Ischämie am 1. Manifestationstag bereits an Volumen zugenommen haben. Das Maximum der Kernschwellung fand sich am 2. - 4. Tag, danach klingt die Schwellung wieder ab. Eine erneute leichte Kernschwellung fanden die Autoren zwischen dem 7. - 10. Tag, die sich aber dann rasch zurückbildet. Warum es nach langen Manifestationszeiten erneut zu so starker Kernschwellung kommt, versuchen wir weiter unten in der Diskussion zu deuten.

Deutung der Befunde

=====

In Fortführung früher veröffentlichter Beobachtungen von HILSCHER, KOLETZKY und GUSTAFSON, ZOLLINGER, BURWELL, RANDERATH und BOHLE, ZIMMERMANN, WATZ, BOHLE und Mitarbeiter, CAIN u.a. haben wir mit vorliegenden okularmetrischen Untersuchungen nach einseitiger temporärer Ischämie der Rattenniere versucht, die metrisch objektivierbaren, morphologischen, lichtmikroskopisch sichtbaren Veränderungen an den Hauptstücken (proximaler Tubulus, proximales Konvolut) zu erfassen. Dabei fielen uns dreierlei Veränderungen am Querschnitt der Hauptstücke auf:

- 1.) Eine bereits am Tage nach der temporären Ischämie auftretende, von der Ischämiedauer unabhängige, etwa 7 (bis 14) Tage anhaltende Erweiterung der Tubuluslichtung, die im Schrifttum als "Nephrohydrose" bezeichnet wird.
- 2.) Durch die Lichtungserweiterung kommt es zwangsläufig zu einer Abflachung der Epithelien, Flächenkonstanz des quergeschnittenen Tubulusringes vorausgesetzt; bei mathematischer Berechnung der Beziehung zwischen Lichtungsweite und Epithelhöhe konnten wir jedoch ermitteln, daß die Epithelien anschwellen, obwohl sie - wenigstens zum Teil - im Lichtmikroskop abgeflacht erschienen, und die tatsächlich gemessenen Werte im Vergleich zu den Normwerten auch vermindert waren. Die Epithelschwellung verläuft zweimalig: initial nach der temporären Ischämie, sie klingt am 4. Tag wieder ab; dann kommt es erneut zu einer Schwellung, die vom 7. bis 28. Tag anhält und nur langsam wieder abklingt.
- 3.) Ähnlich wie die Epitheldurchmesser verhalten sich die Kernvolumina, die nach kurzer Manifestation erheblich zunehmen; die Kernschwellung geht nach den Untersuchungen von LAPP und MÜLLER bereits am 4. Tag nach einer 20-mi-

nutigen Ischämie deutlich wieder zurück. Wir haben nur bei längeren Manifestationszeiten gemessen und feststellen können, daß es nach 7 bis 28 Tagen unabhängig von der Ischämiedauer - anscheinend erneut, also zum 2. Mal - zu einer Kernschwellung, d.h. Zunahme des Kernvolumens kommt.

Diese drei durch unsere Experimente ermittelten Ergebnisse deuten wir folgendermaßen:

Zu 1.) Die Frage nach der Entstehung der Erweiterung der Tubuluslichtung ("Nephrohydropse") wurde kurz nach Abschluß unserer Messungen unabhängig voneinander von WALTHER sowie von BOHLE und JAHNECKE durch experimentelle und biopsische Untersuchungen beantwortet. WALTHER konnte durch intravitale Messungen an der Rattenniere mit Hilfe des "Ultropak Leitz" nachweisen, daß die normalerweise intravitam $20\ \mu$ im Durchmesser weiten proximalen Tubuli nach Kreislaufunterbrechung innerhalb von 30 Sekunden auf $8\ \mu$ kollabieren, "weil die Rückresorption supravital anhält". Nach Wiederdurchblutung werden die Tubuli innerhalb von 50 - 60 Sekunden wieder weit. Im Anschluß an eine 35 Minuten dauernde temporäre Ischämie tritt bis zu 4 Tagen Manifestationszeit eine postischämische tubuläre Insuffizienz auf, die an einer stark verzögerten supravitalen tubulären Kollapszeit zu erkennen ist. Nach einer langen (50 Minuten dauernden) Ischämie bleibt nicht nur der tubuläre Kollaps aus, es kommt darüber hinaus zu einer reellen Erweiterung der Tubuli. Im histologischen Schnitt sind die proximalen Tubuli normalerweise eng, da das Organ zumeist erst nach dem supravitalen Kollaps (30 Sekunden) fixiert wird. Bleiben die Tubuli in der Lichtung weit, so spricht der Befund nach den Untersuchungen von WALTHER eindeutig für eine tubuläre Insuffizienz. Ist die Lichtung sehr weit (= "reelle Erweiterung"), so sind die Tubulusepithelien besonders schwer geschädigt. Diese Deutung geht konform mit den Untersuchungen von JAHNECKE und BOHLE an menschlichen Nieren,

die feststellen konnten, daß Hauptstücklichtungen im polyurischen Stadium des akuten Nierenversagens signifikant enger sind als solche in der anurisch-oligurischen Phase des akuten Nierenversagens. Sie sind jedoch signifikant weiter als in Nieren, deren Funktion bis zum Tode nicht gestört war. Wir sind auf Grund dieser und früherer Untersuchungen mit ROTTER; ROTTER, LAPP und ZIMMERMANN; WALTHER, BOHLE, CAIN u.a. der Meinung, daß die postischämische Tubulusdilatation weder durch (meist nicht oder nur selten vorhandene) Zylinder noch - bei leichter Schädigung - durch einen gesteigerten intratubulären Druck zustande kommt, sondern allein Ausdruck der tubulären Insuffizienz ist. Als Ergänzung zu den früheren Arbeiten von ZIMMERMANN muß noch erwähnt werden, daß die Tubulusdilatation nicht diffus, sondern herdförmig auftritt (CAIN, BOHLE: mündl.Mitt.). Möglicherweise beruht das auf unterschiedlicher Vulnerabilität der Epithelien in dem Sinne, daß die am venösen Schenkel der kapillären Endstrombahn gelegenen Tubuli stärker geschädigt werden als die dem arteriellen Schenkel benachbarten. Die herdförmig unterschiedliche Schwere der Schädigung läßt sich unter gleichartigen Versuchsbedingungen auch an anderen Organen beobachten, wie ZIMMERMANN an Leber und Magen sowie ZIMMERMANN und SCHLEIFER an der Skelettmuskulatur zeigen konnten. Der von CAIN und FAZEKAS kürzlich gezogenen Schlußfolgerung, daß eine Erhöhung der Viscosität des Primärharns und der konsekutive Anstieg des intratubulären Harndrucks die Ursache der Tubulusdilatation ist, vermögen wir nur mit Einschränkung zuzustimmen, da die intravitalen Beobachtungen von WALTHER eindeutig für einen Tubulusschaden als Ursache der Dilatation sprechen und ein Anstieg des tubulären Druckes als Ursache der Tubulusdilatation nur nach schweren Schäden in Frage kommt. Unsere Meßergebnisse lassen sich zwanglos mit WALTHER's Beobachtungen und seiner Deutung in Einklang bringen. Aus Tab.1 ist ersichtlich, daß nach etwa 7 Tagen die Lichtungsweite der kurzfristigen Ischämieversuche (10 - 40 Minuten)

wieder normalisiert ist (2. Spalte von rechts). Nur die Tubuluslichtungen nach langer Ischämiedauer (60 - 90 Minuten) bleiben auch nach 28 Tagen Manifestationszeit weit. Hieraus ist der Schluß zu ziehen, daß eine temporäre Ischämie bis etwa 40 Minuten Dauer die Hauptstückepithelien der Rattenniere nur insoweit schädigt, daß es zu einer vorübergehenden "tubulären postischämischen Niereninsuffizienz" (ROTTER) kommt, die nach etwa einer Woche abklingt. Länger dauernde Ischämiezeiten führen zu einem tubulären Schaden.

Zu 2.) Die Frage der Schwellung der Hauptstückepithelien ist wegen der bisher noch fehlenden vitalen Beobachtungen nicht so beweiskräftig zu beantworten, wie es für die Tubulusweite möglich ist. Fest steht, daß auch andere Organe, z.B. Skelettmuskulatur, in der postischämischen Phase signifikant schwellen (ZIMMERMANN und SCHLEIFER). Die Schwellung klingt bis zum 4. postischämischen Tage wieder ab.

Elektronenmikroskopische Untersuchungen von H. LAPP haben ergeben, daß die Zellen während der ischämischen und postischämischen Phase eine diffuse Einwässerung erfahren, die sich anschließend - zuerst in den Mitochondrien - wieder zurückbildet. Dieses infolge der energetischen Insuffizienz der Epithelien bedingte Zellödem ist ein durch den Schaden bedingter passiver Vorgang in der Zelle, die nachfolgende Entwässerung dagegen Ausdruck einer aktiven Zelleistung der sich allmählich erholenden Epithelien. Kürzlich bestätigten CAIN und FAZEKAS unter ähnlichen Versuchsbedingungen und BOHLE an Nierenpunktaten bei akutem Nierenversagen diese Befunde.

Eigenartig ist nun eine nach 7 Tagen Manifestationszeit erneut einsetzende und bis zum Ende der Versuchszeit anhaltende 2. Schwellung, die der Kernschwellung (s.u.)

parallel geht. Dieses "biphasische" Verhalten ist von unserem Arbeitskreis wiederholt nach temporärer Ischämie auch in anderen Organen, wie z.B. Skelettmuskelkernen (ZIMMERMANN und SCHLEIFER) beobachtet worden. Wir deuten diese 2. Schwellung als "funktionelles Ödem" in der Regenerationsphase, das umso geringer ist, je stärker die vorausgegangene ischämiebedingte Zellschädigung war.

Zu 3.) Die Hauptstückepithelien zeigten vom 7. bis 28. Manifestationstag eine erhebliche Kernschwellung. Von LAPP und MÜLLER durchgeführte Untersuchungen lassen erkennen, daß die Schwellung schon am 1. und 4. Tag nachweisbar ist.

Daß es im Anschluß an eine temporäre Ischämie zu einer Kernschwellung kommt, ist durch Untersuchungen an der Skelettmuskulatur (ZIMMERMANN und SCHLEIFER) sowie durch Untersuchungen an Fibroblasten (WALTHER) und an der Niere (CAIN, THOENES, MAYER) bekannt. Alle Autoren stimmen darin überein, daß die im Anschluß an eine temporäre Ischämie oder in der Anurie zu beobachtende Kernschwellung Ausdruck einer Kernschädigung mit einer Anreicherung von Wasser ist, eine "Änderung des Hydratationszustandes des Karyoplasmas", wobei "eine Flüssigkeitsverschiebung in der Funktionseinheit Zelle-Zellkern im Sinne einer Hyperhydratation des Karyoplasmas" bei energetischer Insuffizienz der Tubulusepithelzellen stattfindet (MAYER). In späteren Phasen der Erholungszeit ist die Kernschwellung dagegen als Ausdruck der Leistungssteigerung, also als funktionelles Kernödem zu bewerten.

CAIN beobachtete 24 Stunden nach einer 60-minütigen temporären Ischämie der Niere Kerngrößen der Hauptstückepithelien von etwa dem Dreifachen der Norm. Die Kernschwellung ist nach CAIN teilweise durch Hydratation und Eiweißvermehrung bedingt und "als Substrat einer vermehrten Stoffwechselaktivität aufzufassen", andere Kernschwellungen

(sog. "Blasenkerne") gehen im Gegensatz zu der vorangenannten Gruppe "auf einen rein osmotisch bedingten Flüssigkeitsstrom zurück und sind als degenerative Kernquellung zu betrachten". Nach Abklingen der Regenerationsphase (hohe Mitoserate, viele Großkerne) stellt sich nach CAIN erst gegen Ende der 3. Manifestationswoche nach 60 minütiger temporärer Ischämie ein normales Zellbild ein.

Noch etwas schwer verständlich ist die Diskrepanz der Kernbefunde verschiedener Autoren. Im Gegensatz zu CAIN stellten LAPP und MÜLLER nach 20 Min. temporärer Ischämie bereits nach 4 - 7 Tagen eine Normalisierung der Kerngröße fest, während wir noch nach 28 Tagen Manifestationszeit eine signifikante Kernvergrößerung unabhängig von der Ischämiedauer beobachten konnten. Auch in früheren Untersuchungen haben ZIMMERMANN und SCHLEIFER gesehen, daß das Volumen der Skelettmuskelkerne noch nach 28 Tagen Manifestationszeit unabhängig von der vorausgegangenen Ischämiezeit signifikant höher war als bei den Kontrollen. Ob die unterschiedlichen Ergebnisse der verschiedenen Untersucher auf der verschiedenen Fixation des Gewebes o.ä. beruhen, muß durch weitere vergleichende Untersuchungen geklärt werden. Entsprechende Experimente sollen sich anschließen.

Wesentlich scheint uns die Feststellung, daß Cytoplasma und Kernvolumen etwa gleichmäßig an Volumen zunehmen, und daß die Schwellung gleichermaßen um so stärker ist, je geringer der Schaden war (10 - 40 Min. temporäre Ischämie stärker als 60 - 90 Min.). Wir möchten daraus abschließend den Schluß ziehen, daß diese erste Phase der Kern- und Cytoplasmaschwellung Folge der ischämischen und postischämischen energetischen Zellinsuffizienz, die zweite Phase dagegen als Ausdruck einer gesteigerten Funktion - "funktionelles Zell- und Kernödem" - in der Regenerationsphase und somit einer aktiven Zelleistung anzusehen ist.

Zusammenfassung

=====

An 37 weiblichen Albinoratten von 180 - 250 g Gewicht wurde jeweils die linke Niere 10, 20, 40, 60 oder 90 Minuten abgeklemmt. Nach Öffnen der Klemme wurden die Tiere im Anschluß einer Manifestationszeit von 1, 4, 7, 14 oder 28 Tagen getötet und die Hauptstücke der Nieren (Tubulus contortus I) in ihren Lichtungsweiten, Epithelhöhen und Kernvolumina okularmikrometrisch vermessen.

Die Lichtungsweite nimmt innerhalb der ersten 7 Tage unabhängig von der Ischämiedauer - bis zu 400 % des Normalwertes - zu. Sie ist Ausdruck einer postischämischen tubulären Insuffizienz und bei schweren Schäden (langer Ischämiedauer) möglicherweise zusätzlich durch intratubuläre Drucksteigerung bedingt.

Die Epithelhöhe nimmt am 1. postischämischen Tag zu. Diese Epithelschwellung ist durch eine diffuse Hydratation bedingt, ein passiver Vorgang und Substrat einer Zellschädigung. Nach Abklingen der Veränderungen kommt es etwa vom 7. Manifestationstage erneut zu einer zumeist leichten Zellschwellung, die bis zum Ende der Versuchsdauer bestand. Sie ist nach leichter Zellschädigung stärker als nach intensivem Schaden und wird als morphologisches Substrat einer gesteigerten Stoffwechselaktivität ("funktionelles Ödem") in der Regenerationsphase angesehen.

Sehr stark ist die Kernschwellung. Sie verläuft ebenfalls offenbar zweiphasig und parallel der Epithelschwellung. Die im Rahmen dieser Arbeit erfaßte 2. Phase wird als "funktionelles Kernödem" gedeutet und beruht wahrscheinlich auf einer Zunahme von Wasser, Eiweiß und anderen Nährstoffen als Ausdruck aktiver Zelleistung.

Literatur

=====

- Bohle, A.: Persönliche Mitteilung (1936)
- Bohle, A., Ch. Herfarth und H.J. Krecke: Beitrag zur Morphologie der Niere beim akuten Nierenversagen.
Klin.Wschr. 38, 152-164 (1960)
- Burwell, R.G.: Changes in proximal tubule of rabbit kidney after temporary complete renal ischaemia.
J. Path.Bact. 70, 387-399 (1955)
- Cain, H.: Karyologische Befunde bei Regenerationsvorgängen in der Niere. - Verh.Dtsch.Ges.Path. 45, 174-178 (1961)
- Cain, H. und St.Fazekas: Studien über die Folgen einer vorübergehenden experimentellen Nierenischämie. I. Mittlg. Virchows Arch.path. Anat. 336, 389-416 (1963)
- Hilscher, W.: Über Veränderungen der Rattenniere nach vorübergehender Unterbrechung der Durchblutung; ein Beitrag zur Bestimmung ihrer Wiederbelebenszeit.
Inaug.Diss., Kiel 1953
- Jahnecke, J. und A. Bohle: Zur Morphologie der Niere während der polyurischen Phase nach akutem Nierenversagen.
Verh.Dtsch.Ges.Path. 47 (1963) - im Druck
- Koletsky, S. and G.E. Gustafson: The effects of temporary cessation of renal blood flow in rats.
J.clin.Invest. 26, 1072-1078 (1947)
- Lapp, H.: Elektronenmikroskopische Untersuchungen zur Funktion des Nierenmarkes der Ratte.
Verh.Dtsch.Ges.Path. 44, 294-299 (1960)
- Lapp, H.: siehe Rotter, Lapp und Zimmermann (1962)
- Lapp, H.: und G. Müller: in Vorbereitung
- Mayer, D.: Über karyometrische Befunde beim akuten Nierenversagen. - Verh.Dtsch.Ges.Path. 47, (1963) - im Druck

- Randerath, E. und A. Bohle: Morphologische Grundlagen akuter extrarenal bedingter Nierenfunktionsstörungen.
Verh.Dtsch.Ges.inn.Med. 65, 250-269 (1959)
- Rotter, W.: Über die postischämische Insuffizienz überlebender Zellen und Organe, ihre Erholungszeit und die Wiederbelebung nach Kreislaufunterbrechung.
Thoraxchirurgie 6, 107-124 (1958)
- Rotter, W.: Pathologie der Schockniere. - Melsunger Med.-Pharmazeut.Mittlg. 91, 1754 (1959)
- Rotter, W.: Das morphologische Gewebssubstrat bei gestörter Durchblutung. - In: M.Ratschow: Angiologie. Thieme-Verlag, Stuttgart 1959
- Rotter, W., H.Lapp und H. Zimmermann: Pathogenese und morphologisches Substrat des "akuten Nierenversagens" und seine Erholungszeit.
Dtsch.med.Wschr. 87, 669-677 (1962)
- Thoenes, W.: Mikromorphologie des Nephron nach temporärer Ischämie. - 5th Internat.Congress for Electron Microscopy. - Path.Biol. 10, 23-40 (1962)
- Thorn, W., G. Jakobs, H. Lapp und P.v.Wichert: Metabolische und histologische Veränderungen in Nieren nach 2 oder 3 Stunden Ischämie und Wiederdurchblutungszeiten bis zu 20 Tagen.
Pflügers Arch. 276, 1-10 (1962)
- Walther, D.: Die postischämische Schwellung der Fibroblastenkerne im Granulationsgewebe.
Beitr.path.Anat. 120, 355-370 (1959)
- Walther, D.: Ein Beitrag zur Insuffizienz der proximalen Nierentubuli und zur Deutung der "Nephrohydropse".
Münchn.med.Wschr. 105, 1370-1375 (1963)
- Watz, Ch.: Experimentelle Untersuchungen über morphologische und funktionelle Veränderungen der Niere nach temporärer Ischämie.
Inaug.Diss., Gießen 1957

- Zimmermann, H.: Experimentelle Untersuchungen über funktionelle, morphologische und histochemische Veränderungen im Gefolge zeitlicher Durchblutungsstörungen.
Habil.-schrift, Gießen 1957
- Zimmermann, H.: Experimentelle, histologische, histochemische und funktionelle Untersuchungen zur Frage der Nierenschädigung nach temporärer Ischämie.
Beitr.path.Anat. 117, 65-84 (1957)
- Zimmermann, H.: Über die Erholungszeit der postischämischen Schwellung, Atrophie und Dilatation der Nierenhauptstücke. -Verh.Dtsch.Ges. Path. 44, 299-305 (1960)
- Zimmermann, H. und D. Schleifer: Morphologie und Histochemie der Skelettmuskulatur nach zeitlicher Durchblutungs-drosselung. - Acta histochem. 8, 221-233 (1959)
- Zollinger, H.U. Anurie bei Chromoproteinurie.
Thieme-Verlag, Stuttgart 1952
- Zollinger, H.U. Die Nierenpunktion. - Dtsch.med.Wschr. 82, 201-202 (1957)

Ischämie- dauer in Minuten	Manifesta- tionszeit	Epithelhöhe in μ			Lichtungs- weite in μ	Kern- volumen in μ^3
		a post- ischämisch	Differenz zwischen a und b	b normal (korrig auf postisch gem. Lichtungsw.)		
normal		11,7			10,7	79,5
10	1 Tag	11,8	1,5	10,3	16,4	-
20	"	14,8	3,7	11,1	13,6	
40	"	10,7	1,2	9,5	19,3	
60	"	9,9	1,0	8,9	24,2	
90	"	7,9	-0,9	8,8	22,2	
10	4 Tage	11,5	0,3	11,2	13,6	
20	"	10,3	0,2	10,1	16,9	
40	"	7,1	-0,2	7,3	30,1	
60	"	5,3	0,3	5,0	44,2	
90	"	9,4	-0,2	9,6	21,6	
10	7 Tage	12,8	1,4	11,4	12,1	158,0
20	"	14,0	2,6	11,4	12,1	215,3
40	"	11,5	1,5	10,0	17,8	165,5
60	"	10,4	1,6	8,8	21,1	164,0
90	"	10,0	1,3	8,7	22,2	140,4
10	14 Tage	13,8	1,4	12,4	9,4	169,3
20	"	13,6	2,6	11,0	13,4	154,4
40	"	13,3	1,3	12,0	10,6	154,4
60	"	10,8	1,8	9,0	20,8	127,2
90	"	11,3	0,8	10,5	15,1	140,4
10	28 Tage	15,1	3,1	12,0	10,5	150,8
20	"	14,6	2,9	11,7	11,5	154,4
40	"	14,7	1,9	12,6	8,7	154,4
60	"	12,7	1,3	11,4	12,3	133,7
90	"	12,2	2,2	10,0	15,3	133,7

Tabelle 1

Abb. 1

Verteilungskurven der Lichtungsweiten
nach 7 Tagen M.-Zeit

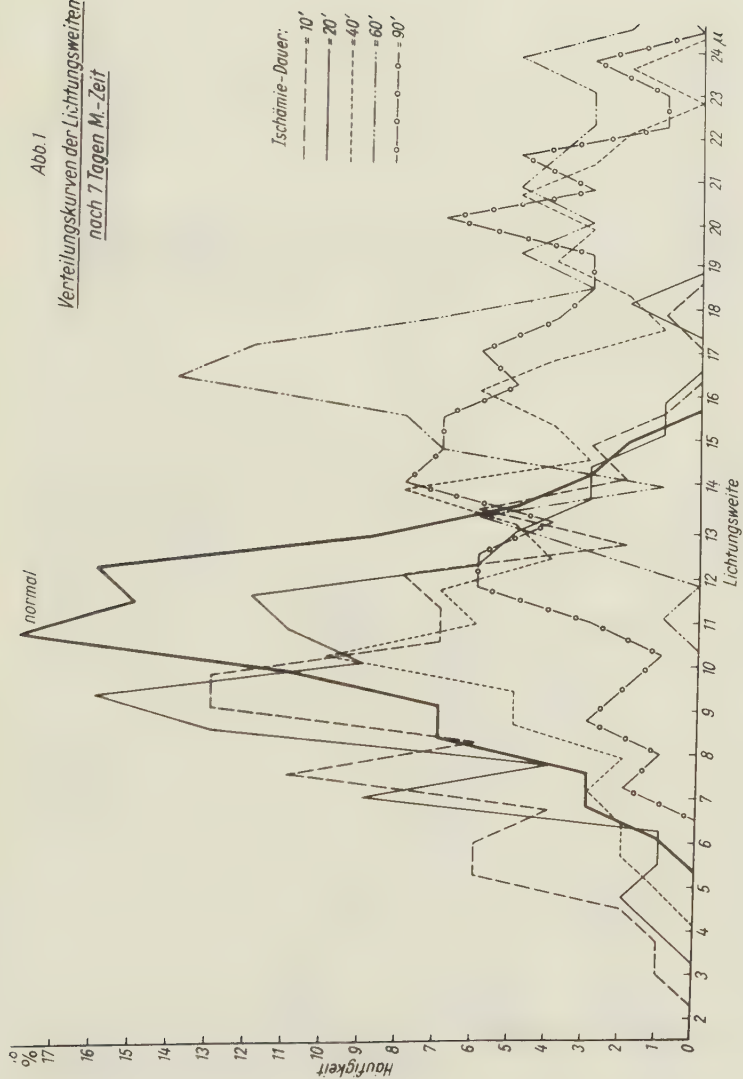


Abb. 2

Verteilungskurven der Epithelhöhen
nach 7 Tagen M.-Zeit

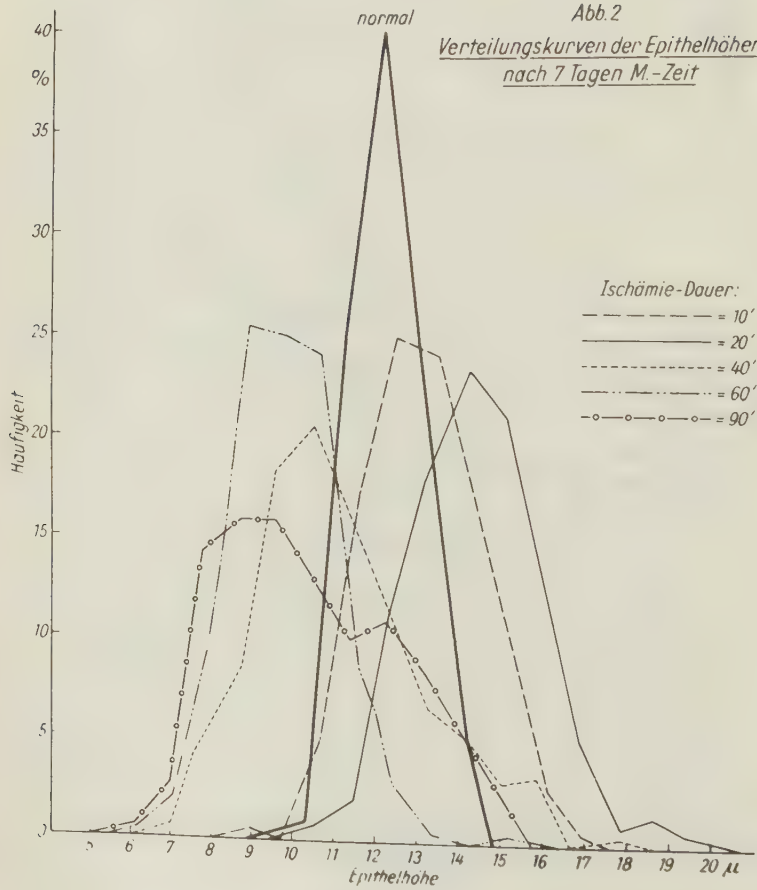
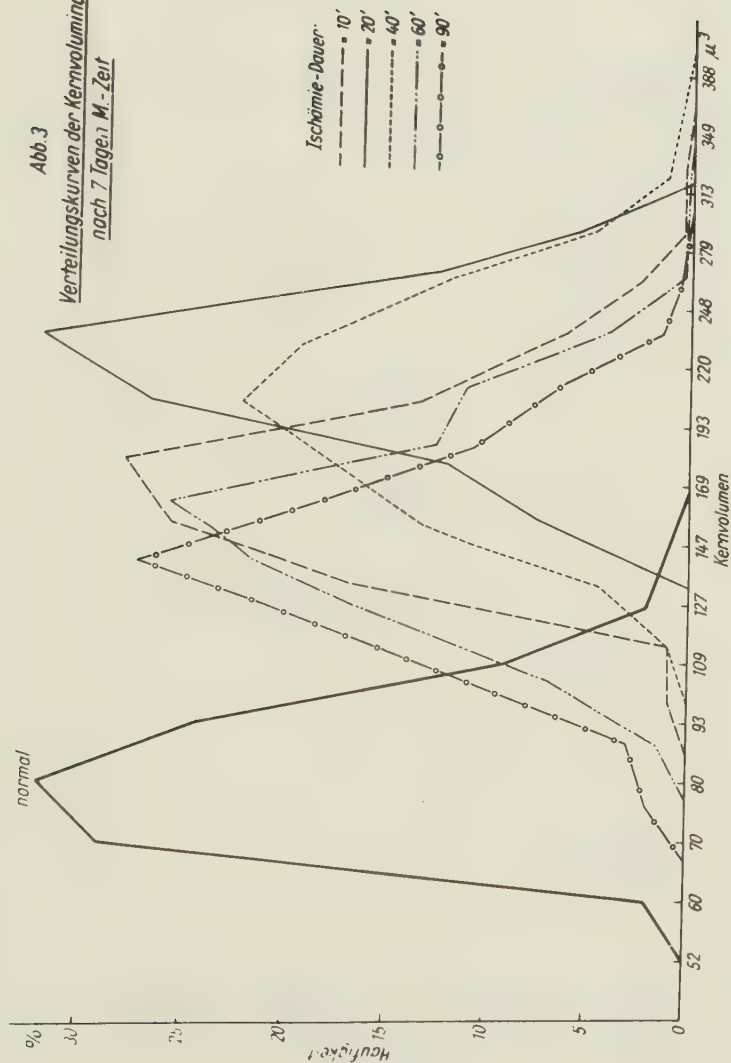
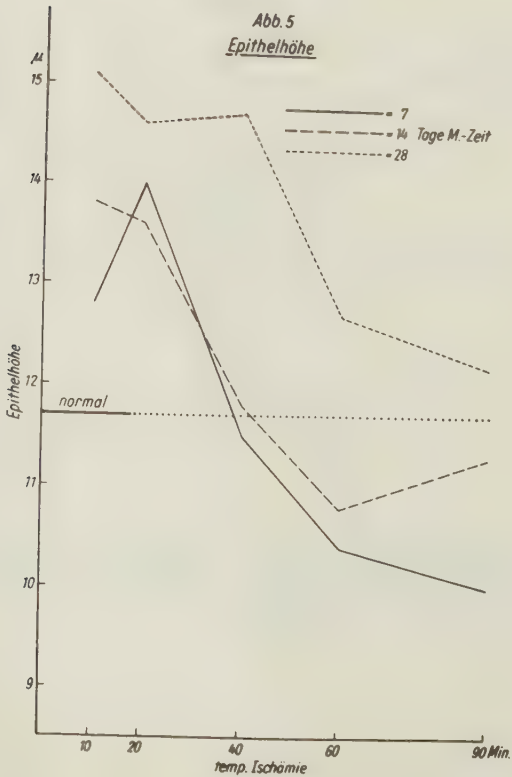
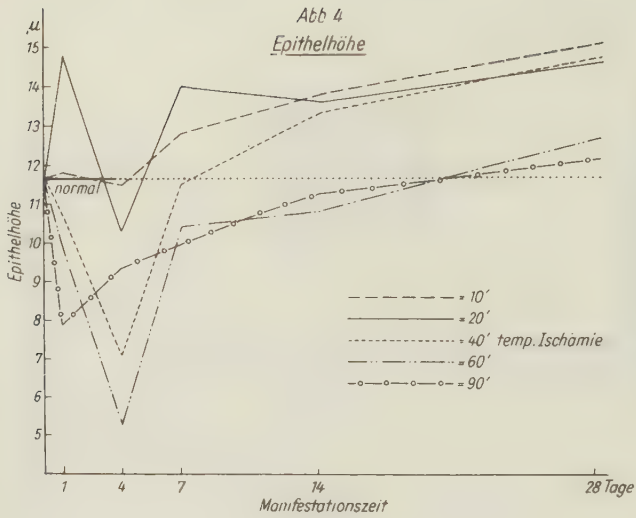
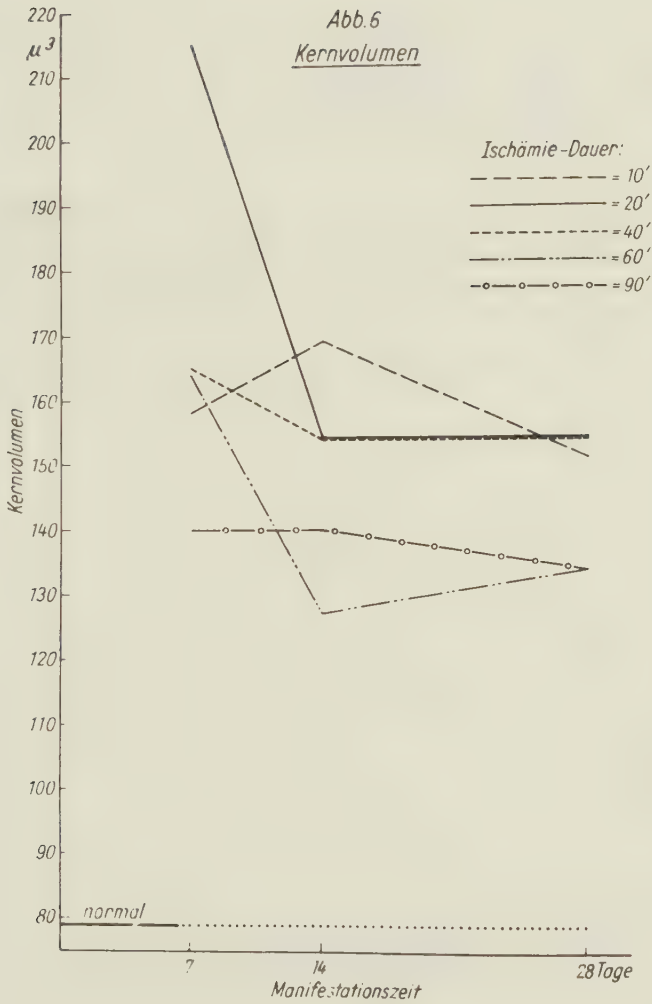


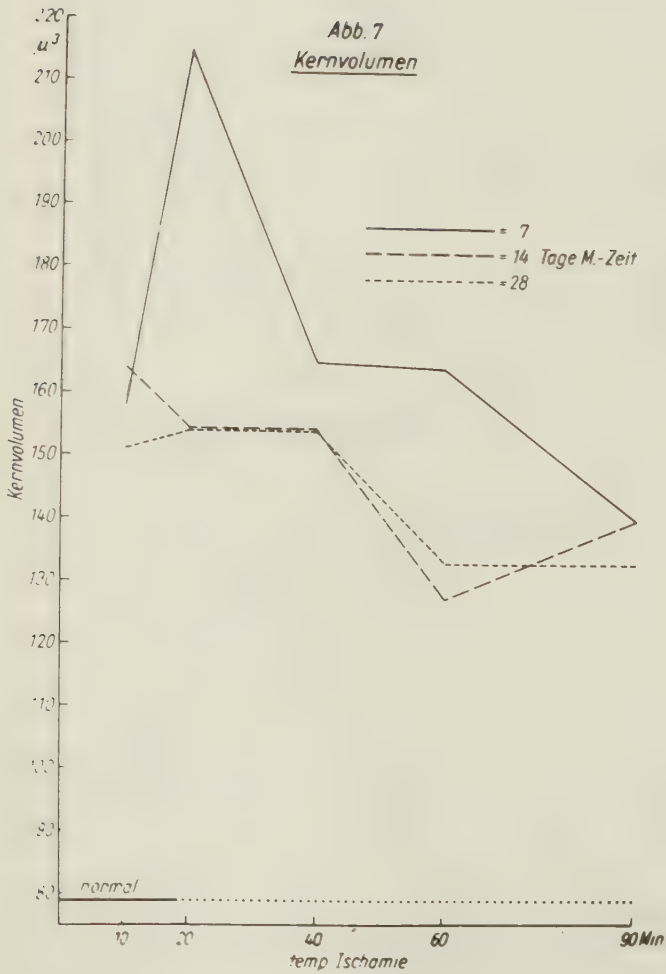
Abb. 3

Verteilungskurven der Kernvolumina
nach 7 Tagen M.-Zeit









Abschließend sei mir erlaubt, Herrn Prof. Dr. med. W. Rotter, Direktor des Senckenbergischen Pathologischen Instituts der Universität Frankfurt a.M., für seine wertvollen Ratschläge im Verlaufe dieser Arbeit meinen herzlichen Dank auszusprechen.

Besonderen Dank schulde ich Herrn Prof. Dr. med. H. Zimmermann für die Erteilung des Themas sowie für seine Hilfe bei der Durchführung der Arbeit.

Der Deutschen Forschungsgemeinschaft danke ich für die großzügige finanzielle Unterstützung.

Lebenslauf

=====

Am 26. 5. 1935 wurde ich als Tochter des Oberbaurats Dipl.Ing. Alfons Gerson und seiner Ehefrau Gertrud, geb. Sonnenstuhl, in Berlin geboren.

Meine Schulzeit erlebte ich fast ausschließlich in Berlin, wo ich im März 1954 nach vier Grundschul- und neun Oberschuljahren an der Hans Thoma-Schule in Berlin-Hermsdorf, Oberschule Wissenschaftlicher Zweig, die Reifeprüfung mit "gut" ablegte.

Im Sommersemester 1954 begann ich das Medizinstudium an der Freien Universität Berlin und studierte dort bis zum Physikum, das ich im April 1957 "sehr gut" bestand.

Zum klinischen Studium ging ich um der kleineren Studentenzahl willen an die Justus Liebig-Universität nach Gießen und erhielt durch Prof. Dr. med. H. Zimmermann im Pathologischen Institut der Universität Gießen (Direktor: Prof. Dr. W. Rotter) das Thema meiner Dissertation. Aus gesundheitlichen Gründen mußte ich die begonnene Arbeit wie auch meine klinischen Studien, die ich ausnahmslos in Gießen absolvierte, vorübergehend unterbrechen. Erst nach Abschluß meines Studiums durch das medizinische Staatsexamen im Juli 1961, das ich "gut" bestand, konnte ich die Doktorarbeit - nunmehr im Senckenbergischen Pathologischen Institut der Universität Frankfurt a.M. (Direktor: Prof. Dr. W. Rotter) - fortführen.

Im Univ.-Röntgeninstitut Frankfurt nahm ich im Oktober 1961 meine erste Medizinalassistentenstelle an. Darauf erhielt ich für die Dauer von 4 Monaten eine

freiwerdende Medizinalassistentenstelle an der Univ.-Frauenklinik Frankfurt. 6 Monate auf internem Gebiet arbeitete ich anschließend am Sanatorium Königstuhl bei Heidelberg, Klinik für Herz-, Kreislauf- und andere innere Krankheiten, 5 1/2 Monate auf chirurgischem Gebiet am Kreiskrankenhaus Sinsheim bei Heidelberg. Nach 6 weiteren Monaten auf der geburtshilflich-gynäkologischen Abteilung des Kreiskrankenhauses Sinsheim beendete ich meine Medizinalassistentenzeit im November 1963.

Berlin, den 2. Dezember 1963

Annemarie Gerson

Verzeichnis meiner akademischen Lehrer:

=====

BOHN, FISCHER, v.HERRATH, HUNGERLAND,
KEPP, LASSEN, LAUTSCH, ROTTER, SCHÜTTE,
v. UEXKÜLL, VOSSSCHULTE, ZIMMERMANN.

Ehrenwörtliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, daß ich die der Medizinischen Fakultät Frankfurt/Main zur Promotionsprüfung eingereichte Arbeit mit dem Titel "Experimentelle metrische Untersuchungen an Rattennieren in der postischämischen Erholungsphase"

im Pathologischen Universitätsinstitut zu Gießen und Frankfurt a.M. (Direktor: Prof. Dr.W. Rotter)

unter Leitung von Prof. Dr. med. H. Zimmermann

mit Unterstützung durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft

ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation angeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Ich habe bisher an keiner in- und ausländischen Medizinischen Fakultät ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht noch die vorliegende Arbeit als Dissertation vorgelegt.

Berlin, den 2. Dezember 1963

Annemare Gerson

